



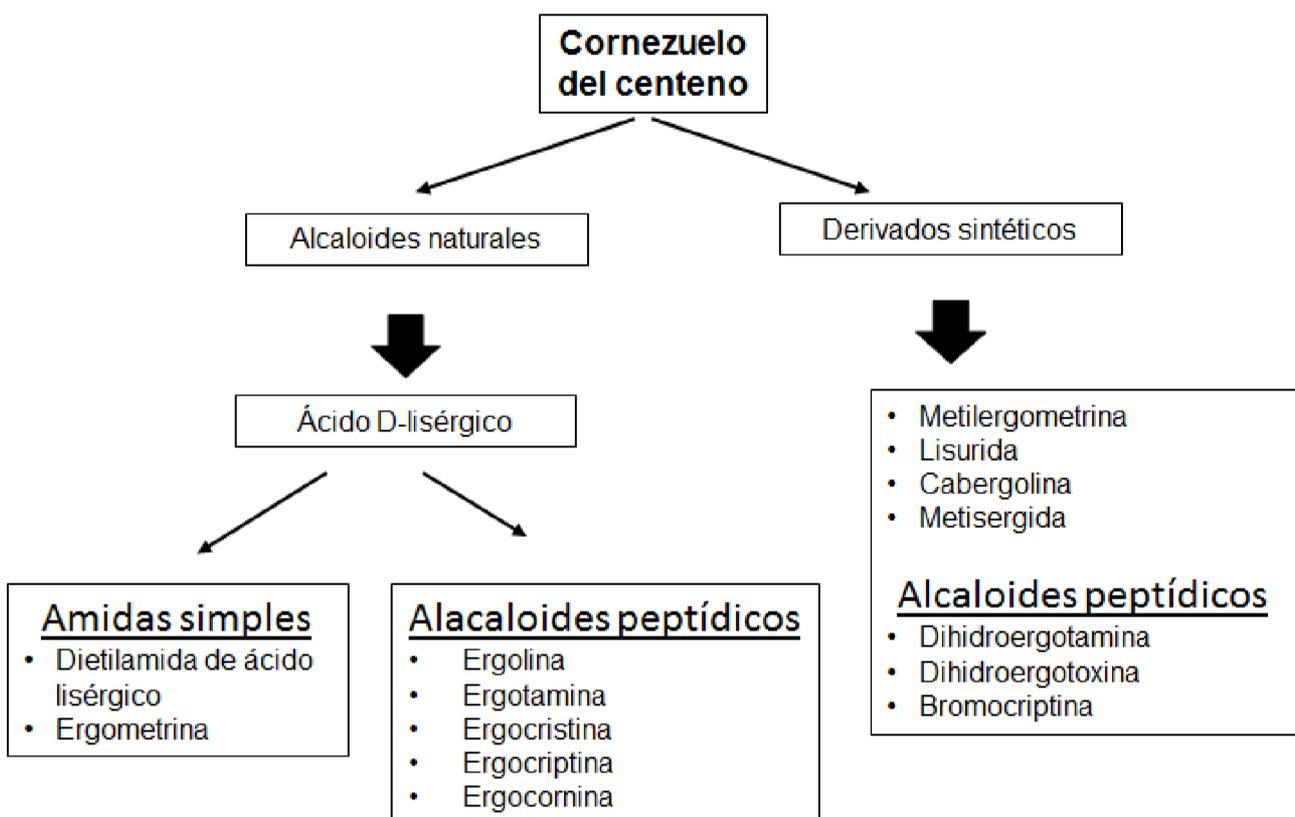
## DERIVADOS ERGÓTICOS: DE SU INDICACIÓN A SU DESCONTINUACIÓN

*Dres. Stefano Fabbiani, Stephanie Viroga, Noelia Speranza.*

Los derivados ergóticos son un conjunto de alcaloides naturales derivados del hongo cornezuelo del centeno y sus derivados sintéticos y semisintéticos. Poseen el anillo tetracíclico ergolina, del que deriva el ácido lisérgico. De éste derivan las amidas simples y los alcaloides peptídicos. (Figura 1)

Dentro de los derivados sintéticos existe un amplio número, destacándose aquellos con interés terapéutico como: metilergometrina, lisurida, cabergolina, metisergida, y los alcaloides peptídicos como dihidroergotamina, dihidroergotoxina y bromocriptina.

**Figura 1.** Clasificación de derivados ergóticos.



La estructura química de la ergolina contiene el esqueleto molecular de tres neurotransmisores fundamentales: dopamina, noradrenalina y serotonina. Dado esta estructura es que los diferentes ergotamínicos presentan afinidad variable por los receptores de estos neurotransmisores y pueden comportarse como agonistas, antagonistas o agonistas parciales de los tres tipos de receptores de estos neurotransmisores.

Los ergotamínicos y sus derivados son agonistas parciales  $\alpha$ -adrenérgicos y en algunos subtipos de receptores serotoninérgicos. Pueden comportarse entonces como vasoconstrictores potentes por activación serotoninérgica, y antagonizar a su vez la vasoconstricción provocada por concentraciones elevadas de noradrenalina y serotonina.

Su absorción gastrointestinal es muy pobre, con una biodisponibilidad de 5%, siendo su latencia hasta alcanzar el efecto clínico terapéutico unas 5 horas, que puede acelerarse con su administración conjunta con cafeína y fármacos proquinéticos.

Entre sus reacciones adversas frecuentes se destacan las de carácter vascular, sobre todo los espasmos arteriales que en situaciones crónicas pueden lesionar la íntima vascular. También pueden producir parestesias, dolor torácico y calambres musculares.

El ergotismo crónico se caracteriza por cefaleas de rebote y extremidades frías que pueden terminar en gangrena, y pueden acompañarse de diarrea, náuseas y vómitos.

Se encuentran autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para indicaciones oftalmológicas, otorrinolaringológicas, vasculares y neurológicas variadas, relacionadas con alteraciones vasculares en diversos órganos y sistemas. En Estados Unidos se encuentran autorizados por la Food and Drug Administration (FDA) para la profilaxis y tratamiento de cefalea vascular, entre ellas la migraña. En la tabla 1 se muestra los ergotamínicos aprobados en Uruguay y sus indicaciones aprobadas por las agencias reguladoras.

**Tabla 1.** Ergotamínicos disponibles en Uruguay y sus indicaciones aprobadas en otras agencias reguladoras a nivel internacional.

<b>Principio activo</b>	<b>MSP*</b>	<b>AEMPS</b>	<b>FDA</b>
Ergotamina	Jaquecas y migrañas. En combinación con atropina y fenobarbital para tratamiento de distonías o disfunciones del sistema nervioso	Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura	Tratamiento de los ataques agudos de migraña con o sin aura y tratamiento agudo de episodios de cefalea tipo cluster
Bromocriptina	Inhibición de la lactancia por razones médicas. Disfunciones asociadas a hiperprolactinemia. Síndrome amenorrea - galactorrea. Hiperprolactinemia en varones. Adenoma prolactínico. Acromegalia. Enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Parkinson de origen idiopático y postencefálico, en aquellos que muestran respuesta deficiente o intolerancia a L-dopa y en los que la utilidad de la misma se ve limitada por la aparición de fenómenos "on-off"	Hiperprolactinemia, acromegalia y enfermedad de Parkinson
Cabergolina	Disfunciones hiperprolactinélicas (oligomenorreas, amenorrea, anovulación y galactorrea) y en las producidas por adenomas hipofisarios. Inhibición y supresión de la lactancia. Bradiquinesia, la rigidez y temblor en la enfermedad de Parkinson	Inhibición o supresión de la lactación fisiológica, tratamiento de los trastornos hiperprolactinélicos	Desórdenes hiperprolactinélicos

\*Información proporcionada por el Ministerio de Salud

En el año 2008 la AEMPS publicó un comunicado donde restringía el uso de caberbolina y bromocriptina en tratamientos prolongados en la enfermedad de Parkinson, trastornos

hiperprolactinémicos o acromegalia, situaciones donde está contraindicado su uso en pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos o evidencia de valvulopatía cardiaca determinada mediante ecocardiografía, antes de iniciar el tratamiento. Estas restricciones y recomendaciones de uso no serían aplicables a tratamientos a corto plazo con bromocriptina y cabergolina para la inhibición/supresión de la lactancia.

En la misma línea, en el año 2013 la AEMPS emitió una alerta basada en ensayos clínicos, notificación espontánea de sospecha de reacciones adversas y las publicadas en la literatura científica, donde destaca la posible asociación entre los derivados ergóticos (dihidroergocriptina, dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina y nicergolina) en relación a varias de sus indicaciones (tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano, tratamiento coadyuvante de claudicación intermitente en enfermedad arterial oclusiva periférica, tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud, tratamiento sintomático en insuficiencia veno-linfática, tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular, retinopatías agudas de origen vascular, profilaxis de migraña e hipotensión ortostática), con la aparición de fibrosis y/o ergotismo, siendo reacciones adversas que pueden llegar a ser mortales, de aparición tardía y difícil diagnóstico.

Dado que la evidencia disponible sobre el beneficio de estos fármacos, la AEMPS encuentra que el balance riesgo-beneficio es desfavorable, y en consecuencia, recomienda suprimir las indicaciones previamente mencionadas.

En este contexto, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó en el mismo año una restricción de uso de medicamentos que contienen derivados ergóticos, para las indicaciones en patologías relacionadas con problemas de la circulación sanguínea o problemas de memoria y sensoriales, o para prevenir las cefaleas migrañosas. Estas restricciones están basadas en datos que muestra mayor riesgo de fibrosis y ergotismo. Mantuvo la autorización de las indicaciones como tratamiento de la demencia, incluida la enfermedad por Alzheimer, y el tratamiento de las cefaleas migrañosas agudas, pero no su prevención.

La Autoridad Neozelandesa de Medicamentos y Dispositivos Médicos publicó en el 2014 una recomendación sobre la monitorización de signos y síntomas de fibrosis, en pacientes tratados por períodos de tiempo prolongados con medicamentos que contengan bromocriptina, cabergolina y ergotamina.

En una revisión de la literatura se encontraron múltiples reportes de casos de estos efectos adversos. Uno de ellos sobre una paciente con migraña tratada con múltiples fármacos, entre ellos ergotamínicos por un año. Debutó con insuficiencia cardíaca aguda y la ecocardiografía demostró válvulas cardíacas con regurgitación aórtica moderada y regurgitación mitral y tricuspídea severa. Imágenes abdominales mediante tomografía computada reveló fibrosis retroperitoneal. La paciente fue sometida a reemplazo valvular mitral y tricuspídeo, mientras que la insuficiencia aórtica se manejó con tratamiento médico. La anatomía patológica mostró válvulas fibrocelulares y engrosamiento cordonal. El cuadro clínico fue compatible con falla cardíaca multi valvular y fibrosis retroperitoneal por el uso de derivados ergotamínicos.

Los derivados ergotamínicos estimulan receptores serotoninérgicos causando proliferación de miofibroblastos con matriz mixoide avascular. Se ha sugerido como mecanismo fisiopatológico que la vasoconstricción arteriolar prolongada, en personas susceptibles, puede llevar a dilatación de las vénulas e inflamación de las mismas con exudación de un líquido rico en proteínas con la consiguiente formación de tejido fibroso. Estos cambios degenerativos no inflamatorios afectan múltiples áreas, entre las que se encuentran pleura, peritoneo, pericardio y válvulas cardíacas.

Una cuestión a tener en consideración, es que dichos derivados se encuentran en algunos granos de consumo habitual, entre los que se encuentran el centeno, el trigo, la cebada y la avena. En esta línea, en el año 2012 el Panel de Contaminantes de la Autoridad Europea Alimentaria (EFSA) estableció las dosis de referencia para diferentes alcaloides ergotamínicos con el fin de evitar su toxicidad, y recomienda que continúe el análisis de estos alimentos y la recopilación de datos de otros grupos de alimentos que puedan contener derivado ergóticos, con el objetivo de obtener una herramienta adecuada para su control.

Dado que actualmente existen otras terapéuticas para el tratamiento de las variadas patologías

para las que están indicados los ergotamínicos y su beneficio no es claro, en el balance riesgo-beneficio esta relación se vuelve desfavorable y no es aconsejable su uso ni prescripción para la mayoría de las indicaciones.

### **Referencias.**

1. Goodman & Gilman. 5-hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª edición; McGraw-Hill; p 28.
2. Jesús Flórez. Fármacos que modifican la actividad simpática. Farmacología humana. 6ª edición; Elsevier Masson; p 13.
3. FDA. Ficha técnica. D.H.E. 45 (dihydroergotamine mesylate). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/005929s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/005929s044lbl.pdf)
4. AEMPS. Ficha técnica. Cafergot. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/17558/17558\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/17558/17558_ft.pdf)
5. AEMPS. Ficha técnica. Parlodel. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56200/56200\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/56200/56200_ft.pdf)
6. FDA. Ficha técnica. Parlodel. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/017962s065s068lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/017962s065s068lbl.pdf)
7. AEMPS. Ficha técnica. Dostinex. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60867/FT\\_60867.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60867/FT_60867.pdf)
8. FDA. Ficha técnica. Dostinex. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/020664s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020664s011lbl.pdf)
9. López M. Ergotismo en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. Boletín farmacológico del Hospital de Clínicas. Septiembre 2014. Disponible en: [http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com\\_content&task=view&id=74&Itemid=66](http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=74&Itemid=66)
10. Alerta AEMPS. Agonistas dopaminérgicos ergóticos: actualización sobre las restricciones de uso. 2008. Disponible en: [https://www.unioviado.es/gaife/index.php?option=com\\_content&view=article&id=54:agonistasdopaminergicos20081009&catid=4:notas-aemps&Itemid=10](https://www.unioviado.es/gaife/index.php?option=com_content&view=article&id=54:agonistasdopaminergicos20081009&catid=4:notas-aemps&Itemid=10)
11. Alerta AEMPS. Derivados ergóticos y riesgo de fibrosis y ergotismo: restricción de indicaciones. 2013. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/N I-MUH\\_FV\\_19-2013-ergoticos.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/N I-MUH_FV_19-2013-ergoticos.htm)
12. EMA. Restricciones de uso de los medicamentos que contienen derivados ergóticos. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Referrals\\_document/Ergot\\_derivatives-containing\\_products/WC500161278.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Ergot_derivatives-containing_products/WC500161278.pdf)
13. Autoridad Neozelandesa de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Risk of fibrosis with medicines containing ergot derivatives. 2014. Disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2014RiskOfFibrosisWithMedicinesContainingErgotDerivatives.htm>
14. Vega, J. Goecke H. Santamarina M. Retroperitoneal fibrosis associated with chronic use of ergotamine. Report of one case. Rev Med Chile 2011; 139: 489-494
15. Hassan Murad M. Miller F. Glockner, J. Multi-system fibrosis and long-term use of ergotamine. Annals Academy of Medicine 2011, Vol. 40 No. 7. [2]
16. Allen, M. B. Tosh, G. Walters, G. Muers, M. F. Pleural and pericardial fibrosis after ergotamine therapy. Respiratory Medicine 1994. [67-69]
17. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Ergot alkaloids in food and feed. EFSA Journal 2012;10(7):2798. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2798/epdf>
18. Agencia española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición. Alcaloides ergóticos. 2016; [2 páginas]. Disponible en: [http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad\\_alimentaria/gestion\\_riesgos/Alcaloides\\_ergoticos.pdf](http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/Alcaloides_ergoticos.pdf)